

## Ateşli Çocukta Antibiyotik: Ne Zaman?

**Mustafa Hacimustafaoğlu**

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof.Dr.

Ateşli hastalıklar gelişmiş ülkelerde acil polikliniklere başvuru oranının ortalama %10-20'sini, çocuk poliklinik başvurularının da önemli bir bölümünü oluşturur (1). Ateş birçok hastalığa bağlı olarak gelişebilir ve enfeksiyon hastalıkları, kollagen vasküler hastalıklar, malignansiler ve diğer hastalıklar ana nedenleri oluşturur. Bunlar arasında enfeksiyon hastalıkları en sık görülen grubu oluşturur. Viral, bakteriyel, fungal ve protozoonal hastalıklar ateşe yol açabilir. Ateş; akut veya kronik/uzun süreli olabilir, sıklıkla da akut ateş olarak karşımıza çıkar. Çocuklarda ve çoğu olguda ateş, kendiliğinden geçmesi beklenen viral enfeksiyonlara bağlıdır. Toplum kaynaklı viral enfeksiyonlarda, hastalık seyrini etkileyen antiviral ilaç tedavisi kullanımı kısıtlıdır, antibiyotik tedavisinin etkisi yoktur, hatta sakıncalı olabilir. Ateşli çocukta antibiyotik verilmesi özellikle risk oluşturması muhtemel bakteriyel enfeksiyonlar için söz konusudur. Bu yazıda ateşli çocuğun bakteriyel enfeksiyon açısından risk faktörleri ve bu çerçevede antibiyotik tedavisi açısından değerlendirilmesi üzerinde durulacaktır. Klinik açıdan kesin tanısı konan ve antibiyotik endikasyonu olan GAS tonsillo farenjit, akut otitis medya, sinusit, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi hastalıklardan bahsedilmeyecektir.

Hekimler ayaktan başvuran ateşli çocuklara genellikle antibiyotik yazma eğilimi taşırlar. Antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımı hastanın iyileşmesine katkıda bulunmayacağı gibi, sık kullanılan ampirik antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç gelişimine yol açar. Bu direnç, söz konusu hasta veya başka hastalarda daha sonra gelişebilecek enfeksiyonların rutin antibiyotiklerle tedavisinde başarısızlıklara yol açma riski taşır. Ayrıca aile ve ülke ekonomisine hatırı sayılır bir yük getirir.

Ateşli bir hastada bazı durumlarda gizli bakteriyemi söz konusu olabilir. Bu durum beklenmeyen ve hayatı tehdit edebilen sorunlara yol açabilir. Başlangıçtaki klinik tablo her zaman bu komplikasyonların gelişip gelişmeyeceği hakkında bilgi vermeyebilir. Bu nedenle ateşli çocuğun bakteriyel ciddi enfeksiyon açısından titiz bir şekilde (klinik ve laboratuvar açısından) değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmeye girmeden önce gizli bakteriyemi, lokalize bulgusu olmayan ateş gibi bazı kavramlardan söz etmekte yarar vardır.

**Bakteriyemi;** pozitif kan kültürü olarak tanımlanır. Gizli bakteriyemi; genel durumu ayaktan izlenebilecek derecede iyi olan bir çocukta kan kültürü pozitifliği olarak tanımlanır. Bu durumda kan kültürü alınmasının nedeni sıklıkla ateş olup; hastada lokal odak yoktur (2,3).

**Lokalize bulgusu olmayan ateş (LBOA);** Ateşli çocukta ateşi izah edebilecek bir odak olmaması durumudur. Burada yeni başlayan (<7gün) ateşle birlikte, semptom, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri ile ateşin kaynağının bulunamamasından söz edilir. LBOA, nedeni bilinmeyen ateşten ayrılmalıdır. Nedeni bilinmeyen ateşte en az 8 gün süren ateş ve bu esnada ayrıntılı öykü, FM ve hastanede veya ayaktan yapılan ayrıntılı tetkiklere rağmen ateş nedeninin bulunamaması söz konusudur. LBOA ve nedeni bilinmeyen ateş arasında etyoloji, değerlendirme, tedavi ve prognoz açısından farklılıklar vardır. Bu yazıda nedeni bilinmeyen ateşten bahsedilmeyecektir.

Ateşi olan çocukların %5-10'unda LBOA olduğu düşünülür, bu oran %22'ye kadar çıkabilir ve pik insidans 2 yaş civarındadır (18,21). Birçok LBOA'li çocuk, bazı ateşle seyreden enfeksiyon hastalıklarının prodrom döneminde görülür. Birkaç gün sonra spesifik lokal enfeksiyon bulguları (farenjit, akut otitis medya, sinusit, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi) gelişir ve tanı netleşir.

Gizli bakteriyemi; LBOA'li çocuklarda bakteriyemi saptanma oranı ortalama %3-5 olup, %10'lara yaklaşabilir (4,5,6,7,8,3,9,10). LBOA'da bakteriyemi; ateşi olup da farenjit, akut otitis medya, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi lokal enfeksiyon odağı saptanan çocuklara (%1.5-3.3) göre daha yüksek bulunmuştur (9,10).

LBOA'te gizli bakteriyemi yaşla ilişkilidir, çoğu olguda da yaş <2'dir. Bu yaş grubunda kapsüllü bakterilere karşı daha düşük Ig G antikor yanıtı, ek olarak özellikle ilk birkaç ayda azalmış opsonin aktivitesi, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit fonksiyonları bakteriyel enfeksiyon riskini arttırır. Özellikle <3ay ateşli çocuklarda hem bakteriyemi, hem de ciddi bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksektir (11,4,5,1,12,10). Bir çalışmada ateşli küçük bebeklerde bakteriyemi oranı <1ay bebeklerde %12, 1-2ay bebeklerde %6 bulunmuştur (13). Bir başka çalışmada ise ateşli bebeklerde bakteriyel enfeksiyon insidansı <1ay bebeklerde %12, 1-2ay bebeklerde %6 bulunmuş-

tur (14). Değişik çalışmalarda <2 ay ateşli bebeklerde bakteriyel enfeksiyon insidansı genellikle %6-10 arasında saptanmıştır (15,16,10).

Bakteriyemi ve diğer ciddi bakteriyel enfeksiyon riski ateşin yüksekliği ile de ilişkilidir. Bir çalışmada LBOA'li çocuklarda rektal ateş <38.9 °C iken kan kültürü pozitifliği %0, >38.9 °C iken %3.9 saptanmıştır (10). Bunu destekler başka çalışmalar da vardır (6,8). 41 °C ve daha yüksek ateşi olan çocuklarda bakteriyemi ve diğer ciddi bakteriyel enfeksiyon (pnömoni ve menenjit gibi) daha yüksek bulunmuştur (14,17). Kan lökosit sayısı ateşli çocuklarda değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Değişik çalışmalarda 15 000 veya 20 000 kriter alınmıştır. Beyaz kürenin (BK) 15 000 üzerinde oluşu LBOA'te yüksek risk grubunda oluşunu destekler bulunmuştur (3). Bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon ile viral enfeksiyon ayırımında sedimantasyon yüksekliği ve CRP pozitifliği önemlidir, ancak LBOA'teki rolleri kesin belirlenmemiştir. Bakteriyemi destekler nitelikte olup bakteriyel enfeksiyonlarda pozitif olması beklenen toksik granülasyon, döhle cisimciği pozitifliği, toksik vakuolizasyon, trombositopeni aranması uygun olur (3).

Parasetamol ile ateşin düşmesiyle bakteriyemi varlığının ilişkisi araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (18,3,19).

Ateşli bir çocuğun değerlendirilmesinde ve risk belirlenmesinde en önemli husus dikkatli bir öykü ve fizik muayene değerlendirmesidir. Laboratuvar değerlendirmesi ikincil öneme sahiptir (3). Çocuğun genel durumunun iyi olması, normal günlük aktivite, normal beslenme düzeni, normal uyku düzeni, huzursuzluğunun olmaması, etrafa ilgisi veya oyun aktivitelerinin normal olması, bizi ciddi bakteriyel enfeksiyon ve bakteriyemiden uzaklaştıran önemli parametrelerdir.

## LBOA'te Antibiyotik? Ne Zaman?

### 3-36 aylık ateşli çocukların değerlendirilmesi:

Genellikle LBOA'te %3-5 oranında bakteriyemi gelişir. Bu bakteriyemik çocuklar uygun tedavi edilmediği takdirde yaklaşık %5-10'unda bakteriyel menenjit, %10'unda lokalize bakteriyel enfeksiyon gelişir, %30 kadarında ise ateş ve persisten bakteriyemi devam eder (4,6,3,9). Haemophilus influenzae tip

b aşısının rutin uygulanmadığı zamanlarda yapılan ancak çoğu random olmayan çalışmalarda antibiyotik verilen gruplarda klinik gidişin daha iyi olduğu belirlenmiştir. Bir çalışmada LBOA ateşli bakteriyemik çocukların %12'sinde ciddi enfeksiyon (menenjit dahil) saptanmış olup, bunların %45'i daha kan kültür sonuçları çıkmadan kötüleştikleri için aileleri tarafından başvurmuşlardır (11). Prospektif ve randomize bir çalışmada (7), >40 °C ateşi olan 6-24 ay LBOA'li 96 çocuğun yaklaşık %10'unda bakteriyemi saptanmıştır. Tedavi verilen grupta klinik düzelme %80 (4/5) iken tedavi almayan grupta hiçbir olguda kontrolde klinik düzelme saptanmamış ve %40 (2/5) bakteriyel menenjit gelişmiştir (7). Bir başka prospektif, randomize, plasebo kontrollü çalışmada gizli bakteriyemi için risk faktörleri taşıyan çocuklara ampirik amoksisilin (normal doz, 20-40mg/kg/g, po) verilmesi ve verilmemesi arasında klinik gidiş açısından fark bulunmamıştır (20). Yüksek doz amoksisilin (150mg/kg/g) verilen LBOA'li çocuklarda ise antibiyotik verilmeyen grupta komplikasyonlar daha fazla görülmüştür (21). İlk değerlendirmede alınan kültürde Streptococcus pneumoniae üreyen ve kontrolde de ateşi devam eden çocuklarda persisten bakteriyemi riski daha fazla bulunmuştur (22).

LBOA'li bir çocuğa yaklaşımda, bakteriyemi, bakteriyel enfeksiyon olasılığı ve antibiyotik kararında risk faktörlerinin dikkate alınmasında yarar vardır. 3-36 ay arasında ve >39 °C ateşli LBOA'li çocukların değerlendirildiği 6579 olguluk bir çalışmada gizli pnömokok bakteriyemisi oranı %2.5 (164/6579) saptanmıştır (H. influenzae tip b aşısı rutin uygulanan olgular). Bu çalışmada, absolü nötrofil sayısı (ANS)  $\geq 10\ 000$  ise %7.8, <10 000 ise %0,08 bakteriyemi; BK  $\geq 15\ 000$  ise %6, <15 000 ise %0.7 bakteriyemi saptanmıştır (12). Yazarlar özetle şu sonuçlara varmıştı; 1) 2-3 yaş arasında ateş  $\geq 39.5$  °C ise gizli bakteriyemi riski %1.1 çıkmıştır, 2) 2-3 yaşta; ateş >39.5 °C ise veya 3-24 ayda; ateş >39 °C ise %2.6 oranında gizli bakteriyemi saptanmıştır, 3) İkinci grupta ateşe ek olarak ANS  $\geq 10\ 000$  ise bakteriyemi riski %8.3 saptanmıştır. Değişik çalışmalara göre 3-36 ay arasında gizli bakteriyemi veya ciddi bakteriyel enfeksiyon risk faktörleri değişebilir, bunlar Tablo 1'de özetlenmiştir. 3-36 ay arasında düşük risk grubunda laboratuvar tetkiki yapmaya gerek kalmadan hasta izleme alınabilir. Yüksek risk grubunda laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, periferik yay-

**Tablo 1. Gizli bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon için risk faktörleri; 3-36 ay çocuk (2,4,3)**

Klinik özellik	Yüksek risk	Düşük risk
Yaş	$\leq 24$ ay	>25 ay
Klinik görünüm	Toksik görünüm, huzursuz, beslenme sorunlu, etrafa ilgi az	Genel durum iyi, beslenme normal, etrafa ilgisi iyi
Altta yatan başka hastalık	Orak hücreli anemi, immun yetmezlik, malnutrisyon	-
Bakteriyel hastalığı olan kişiyle temas öyküsü	N. meningitidis, H. influenzae	-
Ateş derecesi	>40 °C	$\leq 38.4$ °C
Klinik görünüm	Toksik görünüm, huzursuz, beslenme sorunlu, etrafa ilgi az	Genel durum iyi, beslenme normal, etrafa ilgisi iyi
Beyaz Küre	$\geq 15000$	<15000
Absolü Nötrofil Sayısı	$\geq 10000$	<10000
Periferik Yayma	Trombositopeni, toksik granül, toksik vakuol, Döhle pozitifliği	-

ma, kan kültürü, CRP, tam idrar tetkiki, gereken olgularda ayrıca idrar kültürü, akciğer grafisi, lumbal ponksiyon) yapılması ve bunların sonucuna göre ampirik antibiyotik tedavisi verilmesi uygundur. Laboratuvar tetkiklerinin pozitif olması her zaman bakteriyel enfeksiyon varlığını göstermez, ama bir çok yazar bu kriterleri bakteriyel enfeksiyon olasılığını arttıran kriterler olarak değerlendirir. 3-36 ay çocuklarda ateş  $\geq 39$  °C olan ve BK  $\geq 15$  000 olan bütün çocuklarda kan kültürü alıp antibiyotik tedavisi verilebilir, bazı yazarlara göre ateşi  $\geq 39$  °C olan bütün bu yaş çocuklara antibiyotik verilebilir (23).

Eğer antibiyotik verilmesi düşünülüyorsa verilecek antibiyotik bakteriyemiyeye en fazla yol açan etkenler olan S. pneumoniae, H. influenzae tip b, Neisseria meningitidis'e yönelik olmalıdır. Tedavi verilmeyen bakteriyemik olgularda komplikasyon oranı etkene göre değişebilir. S. pneumoniae da %6, H. influenzae tip b de %31, N. Meningitidis'te %60 olarak bildirilmiştir (11,2). Endemik bölgelerde gizli bakteriyemi etkeni olarak salmonellalar da dikkate alınmalıdır. Konjuge H. influenzae tip b ve konjuge pnömokok aşularının yaygın kullanılmasıyla bu etkenlerin yol açtığı gizli bakteriyemilerde anlamlı azalma olacağı belirtilmektedir.

Ampirik tedavi yaklaşımında penisilin dirençli pnömokok ve ampisilin dirençli H. Influenzae'ların yaygın olduğu bölgelerde yüksek doz amoksisilin (80-90mg/kg/g), amoksisilin/klavulonat (50mg/kg/g) uygun bir seçenektir. Yüksek riskli olgularda kan kültür sonuçlarını bekleyene kadar tek doz seftriakson bir diğer alternatif olabilir (24,25,3).

Gizli bakteriyemi de antibiyotik tedavisi yaklaşımı: Kontrolde kan kültürü pozitif olan çocuklarda kontrol sırasında ateş olmasa bile tam bir değerlendirme (klinik ve laboratuvar) yapılmalıdır, bu çocuklara antibiyotik verilmesi önerilen bir yaklaşımdır (2). Kontrolde hasta görünen ve S. pneumoniae üreyen olgulara tam bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesinin (BOS analizi ve kültürü dahil) ardından yatırılarak antibiyotik verilmelidir. Antibiyogram sonuçları çıkana kadar tedaviye seftotaksim veya seftriaksonla başlamak uygundur. Antibiyotiklere yanıt veren ve odak bulunamayan S. pneumoniae bakteriyemisinde tedavi süresi 7-10 gün kadardır (2).

N. meningitidis bakteriyemi olan bütün çocuklar kontrolde BOS değerlendirmesi dahil tam klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılmalı ve kontrol günündeki klinikten bağımsız yatırılarak tedavi verilmelidir. Tedavi verilmemiş N. meningitidis bakteriyemilerindeki komplikasyon sıklığı ve ciddiyeti, bu olgularda agresif yaklaşımı gerekli kılar (2,26). Tedavide penisilin G (200 000U/kg/gün, 6 doza bölerek, iv) verilir ve tedavi süresi 7 gün kadardır.

H. influenzae tip b bakteriyemisi olan çocuklarda, kontrolde genel durum iyi değilse ayrıntılı klinik ve laboratuvar tetkiklerine (BOS değerlendirmesi ve kültürü dahil) ek olarak yatırılarak parenteral antibiyotik verilmesi gereklidir. Tedavi antibiyogram sonuçları çıkana kadar ampirik olarak seftotaksim veya seftriakson olabilir ve tedavi antibiyograma göre değiştirilebilir. Tedavi süresi antibiyotiklere yanıt veren ve lokal odağı olmayan çocuklarda 7-10 gün kadardır.

**2-3 ayın altındaki ateşli küçük bebeklerin değerlendirilmesi:** Üç ayın altındaki bebekler, ciddi bakteriyel enfeksiyon riski taşımaları nedeniyle özel bir risk grubunu oluşturur. Aslında değişik yazarlara göre bu özel risk grubu 2 ay (8 hafta) altı veya 3 ay altı olarak ele alınabilir. 2-3 ayın altındaki küçük bebeklerde, risk faktörlerinde de farklılıklar vardır (Tablo 2).

1) Bu yaş grubundaki ateşli bebeklerde bakteriyemi ve bakteriyel hastalık riski daha yüksektir. Febril 1-2 aylık bebeklerde bakteriyel hastalık insidansı %10, <1ayda (yenidoğan) %13 bildirilmiştir (2,5).

2) Bunlar immunolojik olarak daha immatür bebeklerdir ve bunlarda diğer yaş gruplarına ek olarak bazı spesifik etken patojenler (Escherichia coli, grup B streptokok, Listeria monocytogenes gibi) etyolojide düşünülmelidir.

3) Klinik durum değerlendirmesi ve klinik gözlem skorları büyük bebeklere göre çok güvenilir değildir (27). Bu bebeklerde klinik değerlendirme daha zordur, immunolojik yapı tam gelişmediğinden risk faktörü olarak değerlendirmeye girecek lökositoz gibi yanıtları tam veremezler. Bu yaş grubunda iyi görünen bir çocukta bakteriyel hastalık olmadığından emin olunamaz. Bu yüzden birçok hekim bu yaş grubu ateşli çocukları hastaneye yatırma eğilimindedir ve bu çocuklara genellikle ampirik antibiyotik tedavisi verilir.

**Tablo 2. Gizli bakteriyemi ve bakteriyel enfeksiyon için risk faktörleri; 1-3 ay çocuk (2,4,3)**

Klinik özellik	Yüksek risk	Düşük risk
Ateş derecesi	>38 °C	<38 °C
Klinik görünüm (Akut hastalık gözlem skoru)	Toksik görünüm, huzursuz, beslenme sorunlu, etrafa ilgi az	Genel durum iyi, beslenme normal etrafa ilgi iyi
BK	>15000	<15000
ANS	>10000	<10000
Band/nötrofil	>0.2	<0.2
PY	Trombositopeni, TG, TV, Döhle pozitifliği	-
İdrar tetkiki	$\geq 10$ lökosit/HPF*	<10 lökosit/HPF*
BOS		Bakteri yok (Gram boyama) <8-10 hücre/mm <sup>3</sup>
Akciğer grafisi		Normal

HPF: High power field (mikroskopta x40'lık büyük kuru büyütme alanı)

LBOA'li bu grup küçük bebeklerde tam laboratuvar değerlendirmesi (tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki, idrar kültürü, kan kültürü, CRP) yapıldıktan sonra ateş dışında hiçbir risk faktörü yoksa; beslenmesi normal, iyi ve aktif görülen bir bebekte her an görülebilecek derecede yakın gözlem ile antibiyotiksiz izleme alınabilir. Bu grup bebeklerde gizli bakteriyemi varsa bebek kontrolde ayrıntılı değerlendirilmeli ve tercihan yatırılarak parenteral antibiyotik verilmelidir. LBOA'li ve toksik görülen küçük bir bebek risk faktörlerinden bağımsız olarak yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi almalıdır. 4 haftanın altındaki tüm ateşli yenidoğan bebekler hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (3).

<2-3 aylık ve ateşli (>38 °C rektal) bebeklerde ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye ek olarak laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, kan kültürü, idrar tetkiki, idrar kültürü, BOS analizi ve kültürü, akciğer bulguları varsa akciğer grafisi, ishal varsa dışkı mikroskopisi ve kültürü) yapılmalıdır. <1ay yenidoğanlar hastaneye yatırılıp iv antibiyotik tedavisi almalıdır. Antibiyotik olarak sefotaksim veya seftriakson uygundur. L. monositogenez veya enterokok'dan şüpheleniliyorsa ampicilin eklenmesi uygundur. Bakteriyemisi ve LBOA'i olan yenidoğanlarda tedavi 7-10 güne tamamlanır. Kültürü steril gelen ve kontrolde klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normal olan olgularda antibiyotik tedavisi 48-72. saatte kesilir.

1-2 ay arasındaki bebeklerde, risk faktörleri yoksa (Tablo 2) klinik görünüm ve laboratuvar tetkikleri normal ise antibiyotik verilmeden yakın izlenebilir. Risk faktörü taşıyan ve yüksek risk grubunda düşünülen 1-2 aylık bebekler yenidoğan gibi yatırılarak antibiyotik tedavi ve izlemine alınırlar.

## Kaynaklar

1. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:1073-109.
2. Baker DM, McCarthy PL: Fever and occult bacteremia in infants and young children. Jenson HB, Baltimore RS (ed). *Pediatric Infectious Diseases*, 2nd ed. Kitabında, Philadelphia, WB Saunders. 2002; s.268-74.
3. Lorin M I, Feigin RD. Fever without source and fever of unknown origin. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan S (ed). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5 th ed. Philadelphia, WB Saunders; 2004: s.825-36.
4. Baker MD. Evaluation and managements of infants with fever. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:1061-73.
5. Baker MD, Bell LM. Unpredictability of serious bacterial illness in febrile infants from birth to 1 month of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:508-11.
6. Baron MA, Fink HD. Bacteremia in private pediatric practice. *Pediatrics* 1980; 66:171-5.
7. Carroll WL, Farrell MK, Singer JI, Jackson MA, Lobel JS, Lewis ED.: Treatment of occult bacteremia: A prospective randomized clinical trial. *Pediatrics* 1983; 72:608-11.
8. Jones GR, Bass JW. Febrile children with no focus of infection: A survey of their management by primary care physicians. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:180-1.
9. McCarthy PL, Grundy GW, Spiesel SZ. Bacteremia in children: an outpatient review. *Pediatrics* 1976; 57:861-8.
10. Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, et al: Bacteremia in febrile children under 2 years of age: Results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children in a "walk-in" clinic. *J Pediatr* 1975; 87:227-30.
11. Alario AJ, Nelson EW, Shapiro ED. Blood cultures in the management of febrile outpatients later found to have bacteremia. *J Pediatr* 1989; 115:195-9.
12. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31:679-87.
13. Bonadio WA, Webster H, Wolfe A, Gorecki D. Correlating infectious outcome with clinical parameters of 1130 consecutive febrile infants aged zero to eight weeks. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9:84-6.
14. Bonadio WA. Systemic bacterial infections in children with fever greater than 41 °C. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:120-1.
15. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatients management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993; 329:1437-41.
16. Crain EF, Shelov SP: Febrile infants: Predictors of bacteremia. *J Pediatr* 1982; 101:686-9.
17. Press S. Association of hyperpyrexia with serious disease in children. *Clin Pediatr* 1994; 33:19-25.
18. Baker RC, Tiller T, Bauscher SC, Bellet PS, Cotton WH, Finley AH, Lenane AM. Severity of disease correlated with fever reduction in infants. *Pediatrics* 1989; 103:627-31.
19. Mazur, LJ, Jones T, Kozinetz, CA. Temperature response to acetaminophen and risk of occult bacteremia: A case control study. *J Pediatr* 1989; 115:888-91.
20. Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987; 317:1175-80.
21. Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV. Blood cultures in private pediatric practice: An eleven-year experience. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8:2-7.
22. Bachur, R, Harper M. Reevaluation of outpatients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105:502-9.
23. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1198-210.
24. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: A multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:466-73.
25. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994; 124:504-12.
26. Wang VJ, Malley R, Fleisher GR, Inkelis SH, Kuppermann N. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:556-60.
27. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70:802-9.